

⑤① Int. Cl. ³ = Int. Cl. ²

Int. Cl. ²:

C 07 C 143/78

A 61 K 31/18

A 61 K 31/19

①⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES PATENTAMT



DE 30 00 519 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 30 00 519

⑫

Aktenzeichen:

P 30 00 519.7

⑬

Anmeldetag:

9. 1. 80

⑭

Offenlegungstag:

14. 8. 80

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

1. 2. 79 Schweiz 968-79

⑤④

Bezeichnung:

Sulfonamido-alkansäuren, ihre Verwendung und Herstellung sowie sie enthaltende Arzneimittel

⑦①

Anmelder:

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, 7750 Konstanz

⑦②

Erfinder:

Rapp, Erich, Dipl.-Chem. Dr., 7760 Radolfzell;
Wolf, Horst, Dipl.-Chem. Dr., 7750 Konstanz;
Kraas, Ekkehard, Dipl.-Chem. Dr., 2400 Lübeck

DE 30 00 519 A 1

3000519

Patentansprüche

1. ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I

5

10

worin

n eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

R^1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Niederalkylmercaptogruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Niederalkoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet,

R^2 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe bedeutet,

20 R^3 eine Niederalkylgruppe bedeutet,

R^4 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Phenylgruppe, eine Niederalkylcarbonylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

25 R^5 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

R^6 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

und ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

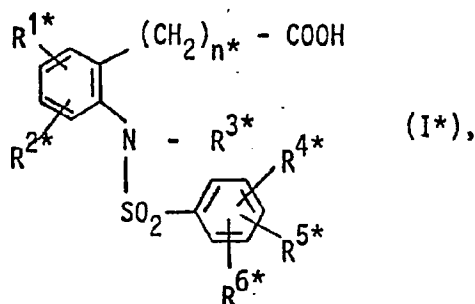
30 2. ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I*

35

030033/0554

ORIGINAL JANDHO

3000519



worin

n^* eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

R^{1*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Niederalkylgruppe, eine Methoxygruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet,

R^{2*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,

R^{3*} eine geradkettige Niederalkylgruppe bedeutet,

R^{4*} ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Niederalkylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Phenylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

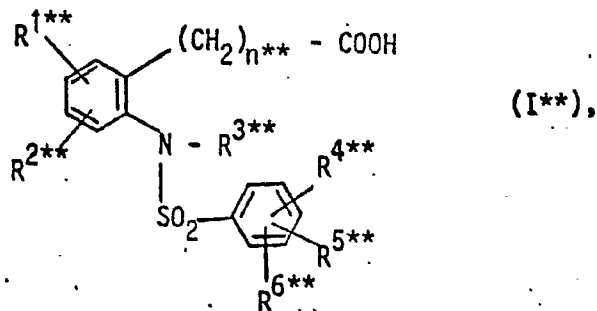
R^{5*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

R^{6*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

und ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

3. ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen

Formel I**



030033/0554

3000519

worin

n^{**} eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

R^{1**} ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Chloratom, ein Bromatom oder eine Phenylgruppe bedeutet,

5 R^{2**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^{3**} eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

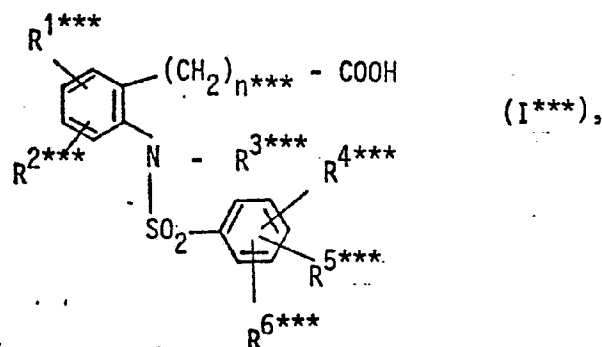
R^{4**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

10 R^{5**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

R^{6**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

und ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

- 15 4. ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I***



25 worin

n^{***} 2 oder 3 bedeutet,

R^{1***} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,

R^{2***} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

30 R^{3***} eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe bedeutet,

R^{4***} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

R^{5***} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

R^{6***} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

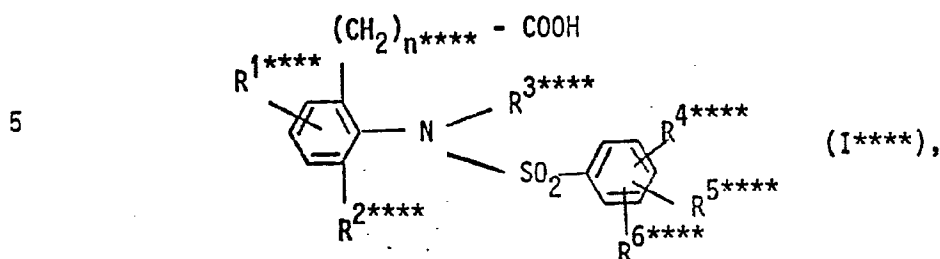
und ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder

35 organischen Basen.

030033/0554

3000519

5. ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I****

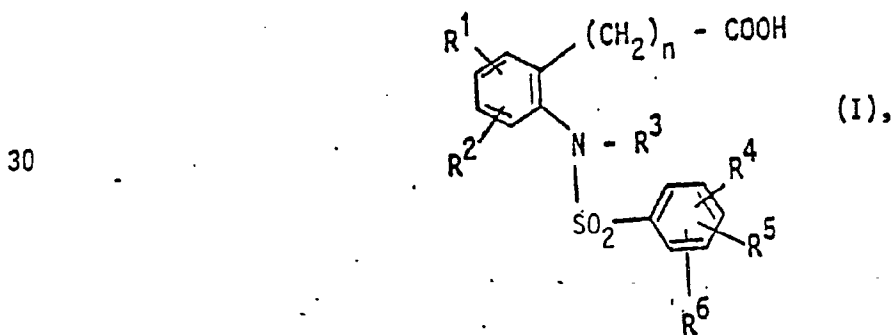


worin

- 10 $n****$ 2 oder 3 bedeutet,
 R^{1****} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,
 R^{2****} ein Wasserstoffatom bedeutet,
 R^{3****} eine Methylgruppe bedeutet,
 15 R^{4****} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,
 R^{5****} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,
 R^{6****} ein Wasserstoffatom bedeutet,
 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen.
- 20

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 5.

- 25 7. Verfahren zur Herstellung von ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I



030033/0554

3000519

worin

n eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Niederalkylmercaptogruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Niederalkoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet,

R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe bedeutet,

R³ eine Niederalkylgruppe bedeutet,

R⁴ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Phenylgruppe, eine Niederalkylcarbonylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

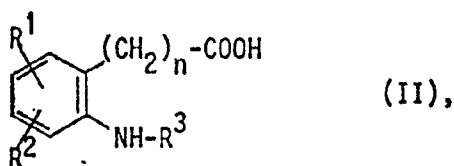
R⁵ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

R⁶ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

und ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man

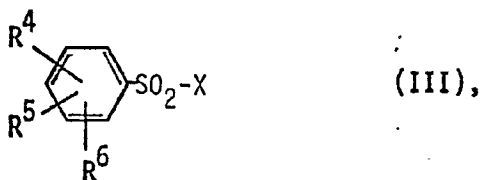
a) eine ω -(2-Niederalkylamino-phenyl)-alkansäure der allgemeinen

Formel II



worin

n, R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz davon mit einem Sulfonylderivat der allgemeinen Formel III



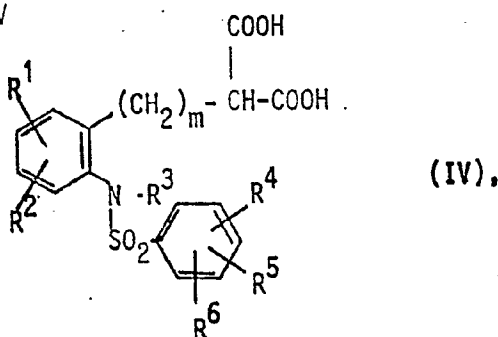
030033/0554

3000519

worin

X ein Halogenatom bedeutet und R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben, in basischer Lösung acyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt oder

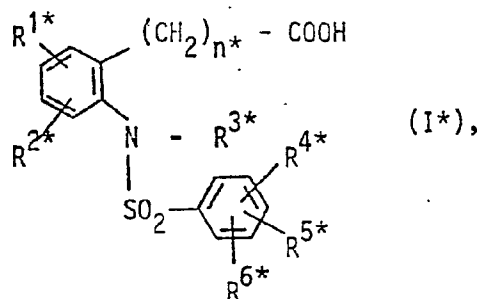
b) eine 2-(ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkyl)malonsäure der allgemeinen Formel IV



worin

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben und m eine positive ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet, oder ein Salz davon decarboxyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt.

8. Verfahren zur Herstellung von ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I*



worin

n^* eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

R^{1*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Niederalkylgruppe, eine Methoxygruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet,

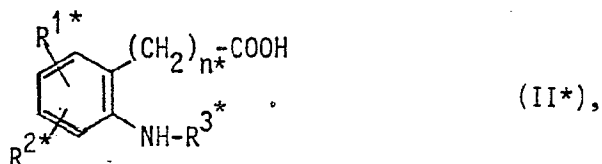
030033/0554

3000519

- R^{2*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,
 R^{3*} eine geradkettige Niederalkylgruppe bedeutet,
 R^{4*} ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom,
 5 eine Niederalkylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Phenylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,
 R^{5*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,
 R^{6*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe
 10 bedeutet,

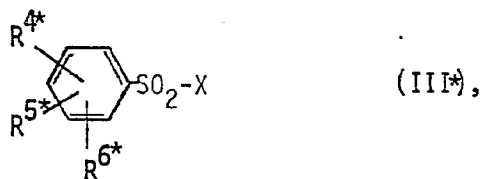
und ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine ω -(2-Niederalkylamino-phenyl)-alkansäure der allgemeinen Formel II*



worin

20 n^* , R^{1*} , R^{2*} und R^{3*} die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz davon mit einem Sulfonylderivat der allgemeinen Formel III*



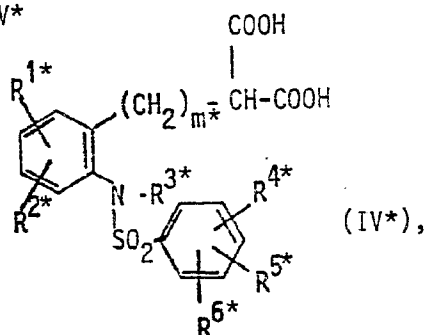
worin

30 X ein Halogenatom bedeutet und R^{4*} , R^{5*} und R^{6*} die oben angegebene Bedeutung haben, in basischer Lösung acyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt oder

030033/0554

3000519

b) eine 2-(ω-[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkyl)malonsäure der allgemeinen Formel IV*

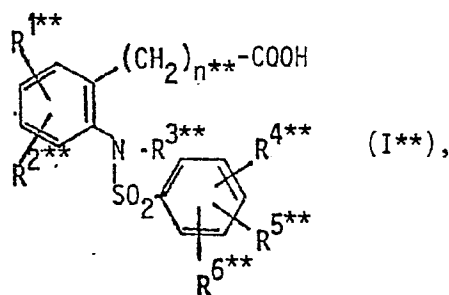


10

worin
 R^{1*} , R^{2*} , R^{3*} , R^{4*} , R^{5*} und R^{6*} die oben angegebene Bedeutung haben und m^* eine positive ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet, oder ein Salz davon decarboxyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt.

15

9. Verfahren zur Herstellung von ω-[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I**



20

25

worin

n^{**} eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

R^{1**} ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Chloratom, ein Bromatom oder eine Phenylgruppe bedeutet,

30 R^{2**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^{3**} eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{4**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

35

030033/0554

BAD ORIGINAL

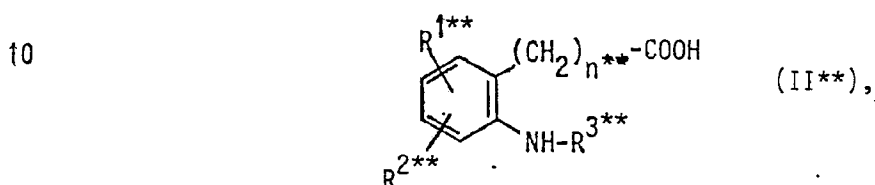
3000519

R^{5**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

R^{6**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

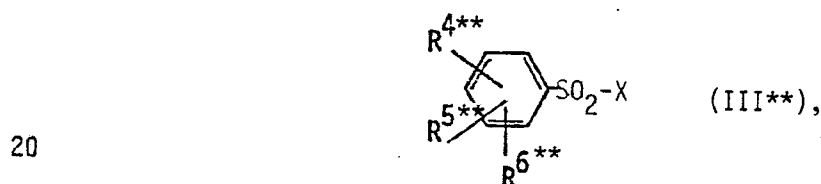
5 und ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine ω -(2-Niederalkylamino-phenyl)-alkansäure der allgemeinen Formel II**



worin

15 n^{**} , R^{1**} , R^{2**} und R^{3**} die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz davon mit einem Sulfonylderivat der allgemeinen Formel III**

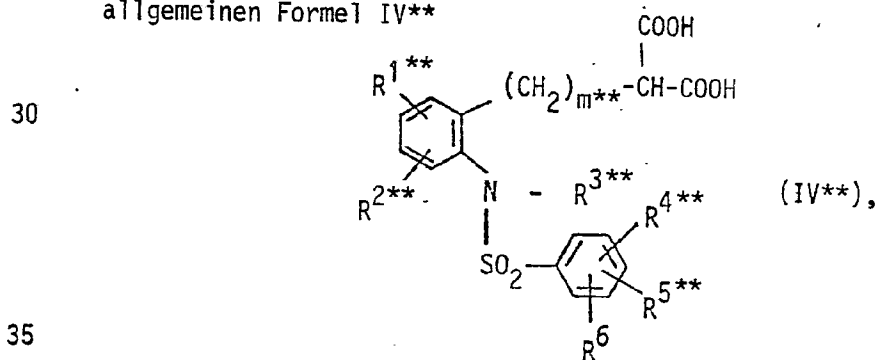


worin

X ein Halogenatom bedeutet und R^{4**} , R^{5**} und R^{6**} die oben angegebene Bedeutung haben, in basischer Lösung acyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt oder

25

b) eine 2-(ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkyl)-malonsäure der allgemeinen Formel IV**



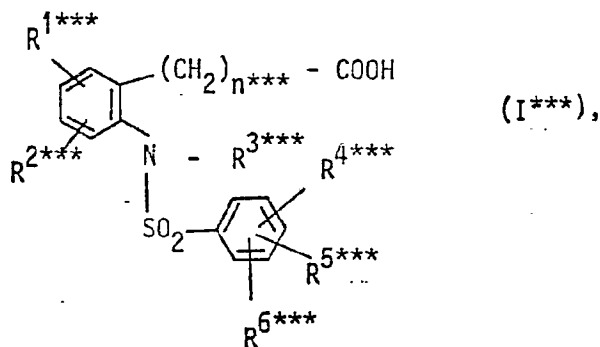
030033/0554

3000519

worin

R^{1**} , R^{2**} , R^{3**} , R^{4**} , R^{5**} und R^{6**} die oben angegebene Bedeutung haben und m^{**} eine positive ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet, oder ein Salz davon decarboxyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt.

10. Verfahren zur Herstellung von ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I***



worin

n^{***} 2 oder 3 bedeutet,

R^{1***} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,

R^{2***} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^{3***} eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe bedeutet,

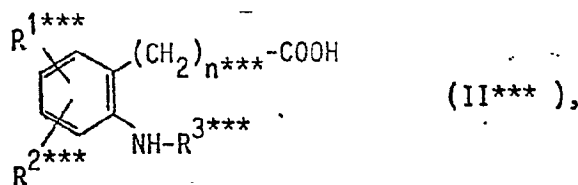
R^{4***} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

R^{5***} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

R^{6***} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine ω -(2-Niederalkylamino-phenyl)-alkansäure der allgemeinen Formel II***:



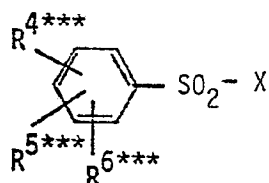
030033/0554

3000519

worin

n^{***} , R^{1***} , R^{2***} und R^{3***} die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz davon mit einem Sulfonylderivat der allgemeinen Formel III^{***}

5

(III^{***}),

10

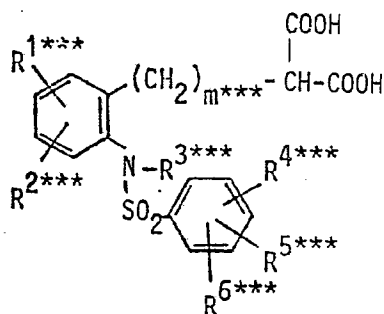
worin

X ein Halogenatom bedeutet und R^{4***} , R^{5***} und R^{6***} die oben angegebene Bedeutung haben, in basischer Lösung acyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt oder

15

b) eine 2-(ω-[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkyl)-malonsäure der allgemeinen Formel IV^{***}

20

(IV^{***}),

25

worin

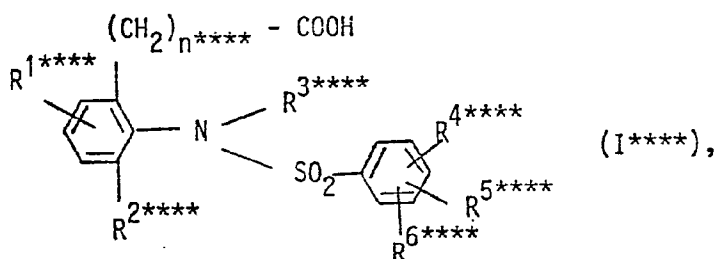
R^{1***} , R^{2***} , R^{3***} , R^{4***} , R^{5***} und R^{6***} die oben angegebene Bedeutung haben und m^{***} 1 oder 2 bedeutet, oder ein Salz davon decarboxyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt.

30 11. Verfahren zur Herstellung von ω-[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I^{***}

35

030033/0554

3000519



5

worin

n**** 2 oder 3 bedeutet,

R1**** ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,

10 R2**** ein Wasserstoffatom bedeutet,

R3**** eine Methylgruppe bedeutet,

R4**** ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

R5**** ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

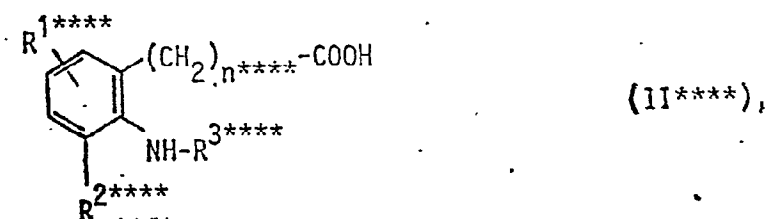
15 R6**** ein Wasserstoffatom bedeutet,

und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine ω -(2-Niederalkylamino-phenyl)-alkansäure der allgemeinen Formel

II****

20

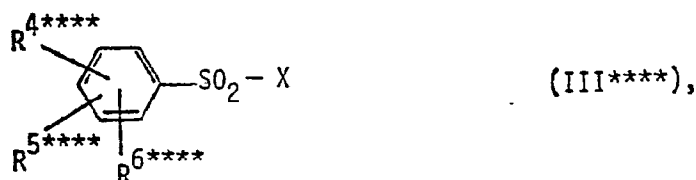


worin

25 n****, R1****, R2**** und R3**** die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz davon mit einem Sulfonylderivat der allgemeinen Formel

III****

30



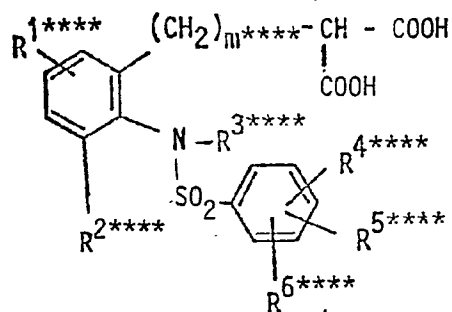
worin

X ein Halogenatom bedeutet und R4****, R5**** und R6**** die oben angegebene Bedeutung haben, in basischer Lösung acyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt oder

030033/0554

3000519

- b) eine 2-(ω-[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkyl)-malonsäure
der allgemeinen Formel IV****



(IV****),

worin

R^{1****} , R^{2****} , R^{3****} , R^{4****} , R^{5****} und R^{6****} die oben angegebene Bedeutung haben und m^{****} 1 oder 2 bedeutet, oder ein Salz davon decarboxyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt.

030033/0554

5

10

15

P A T E N T A N M E L D U N G
=====

20

Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik
Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Byk-Gulden-Straße 2
D-7750 Konstanz
Bundesrepublik Deutschland

25

Sulfonamido-alkansäuren, ihre Verwendung und Herstellung
sowie sie enthaltende Arzneimittel

30

35

030033/0554

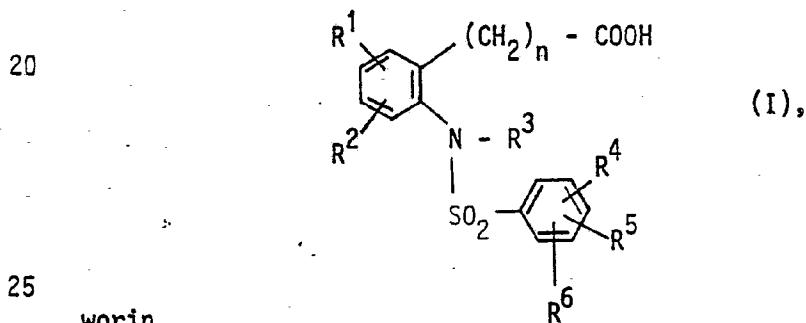
3000519

Die Erfindung betrifft ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkan-säuren, ihre Verwendung und Herstellung sowie sie enthaltende Arzneimittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie
5 zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

2-Benzolsulfonamido-phenylessigsäuren mit antiinflammatorischer und immun-suppressiver Wirkung werden in der US-Patentschrift US-PS 3 629 320 be-schrieben. Nach Jeney und Zsolnai [Zbl.Bakteriol.Parasitenk., Abt. I.
10 Orig. 195, No. 2, 251-53(1965)] besitzen halogenierte Benzolsulfanilide eine bakteriostatische und fungistatische Wirkung, die durch N-Alkylierung verloren geht. Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß N-alkylierte ω -(2-Benzolsulfonamidophenyl)-alkansäuren wertvolle pharmakologi-sche Wirkungen aufweisen, die sich von denen der korrespondierenden Essig-säuren deutlich unterscheiden.
15

Gegenstand der Erfindung sind ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I



worin

n eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

R¹ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Niederalkylmercaptogruppe, eine Trifluor-methylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder
30 eine Niederalkoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet,

R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe bedeutet,

R³ eine Niederalkylgruppe bedeutet,

35 R⁴ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Nie-

030033/0554

3000519

- deralkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Phenylgruppe, eine
Niederalkylcarbonylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,
R⁵ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe
bedeutet,
5 R⁶ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe
bedeutet,

und ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

- Als Halogenatome kommen Fluor, vorzugsweise Brom oder Chlor, insbesondere
10 Chlor in Betracht. Niederalkyl-, Niederalkoxy- bzw. Niederalkylmercapto-
gruppe sind solche, die 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten. Als Nieder-
alkylgruppen seien genannt geradkettige Alkylreste, wie der Methyl-, Ethyl-,
Propyl-, Butyl- oder Pentylrest, von denen die mit 1 bis 2 Kohlenstoff-
atomen bevorzugt sind, und verzweigte Alkylreste, wie der Isopropyl-, Iso-
15 butyl-, sek.-Butyl- oder Neopentylrest, von denen die mit 4 Kohlenstoff-
atomen bevorzugt sind. Bevorzugte Niederalkoxy- bzw. Niederalkylmercapto-
gruppen sind die Methoxy- bzw. Methylmercaptogruppe.

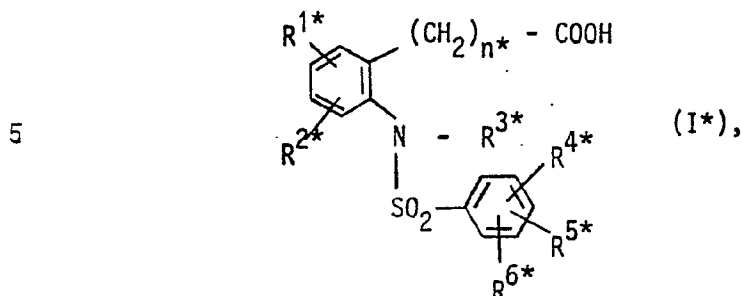
- Als Salze kommen solche mit anorganischen oder organischen Basen in Be-
20 tracht. Pharmakologisch nicht verwendbare oder nicht verträgliche Salze
werden nach an sich bekannten Methoden in pharmakologisch, d.h. biologisch,
verwendbare oder verträgliche Salze übergeführt, die unter den erfindungs-
gemäßen Salzen bevorzugt sind. Als Kationen für die Salzbildung werden vor
allem die Kationen der Alkalimetalle, Erdalkalimetalle oder Erdmetalle ver-
25 wendet, es kommen jedoch auch die entsprechenden Kationen organischer Stick-
stoffbasen, wie Amine, Aminoalkanole, Aminosucker, basische Aminosäuren
etc. zur Anwendung.

- Beispielsweise seien die Salze von Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium,
30 Calcium, Aluminium, Ethylendiamin, Dimethylamin, Diethylamin, Morpholin,
Piperidin, Piperazin, N-Niederalkyl(z.B.Methyl)- piperazinen, Methylcyclo-
hexylamin, Benzylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Tris-
(hydroxymethyl)-aminomethan, 2-Amino-2-methylpropanol, 2-Amino-2-methyl-
1,3-propandiol, Glucamin, N-Methylglucamin, Glucosamin, N-Methylglucosamin,
35 Lysin, Ornithin, Arginin genannt.

030033/0554

3000519

Eine Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I*



10 worin

n^* eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

R^{1*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Niederalkylgruppe, eine Methoxygruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet,

15 R^{2*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,

R^{3*} eine geradkettige Niederalkylgruppe bedeutet,

R^{4*} ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Niederalkylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Phenylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

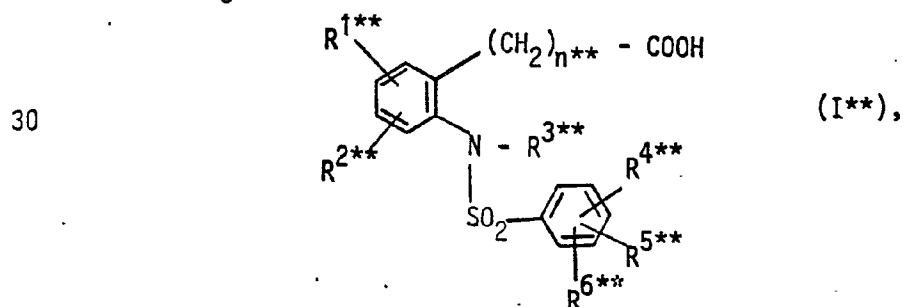
20 R^{5*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

R^{6*} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

und ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

25

Eine weitere Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel I**



35

030033/0554

3000519

worin

n^{**} eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,

R^{1**} ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe, ein Chloratom, ein Bromatom oder eine Phenylgruppe bedeutet,

5 R^{2**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^{3**} eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

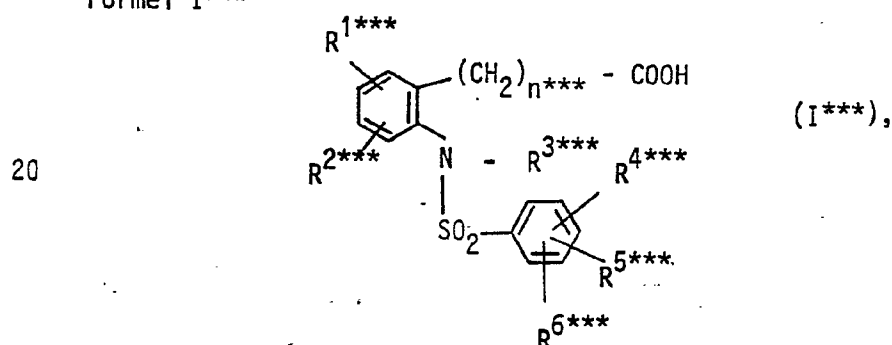
R^{4**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe, eine Methoxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,

10 R^{5**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

R^{6**} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet,

und ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

15 Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel I^{***}



25 worin

n^{***} 2 oder 3 bedeutet,

R^{1***} ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,

R^{2***} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

30 R^{3***} eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe bedeutet,

R^{4***} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

R^{5***} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

R^{6***} ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

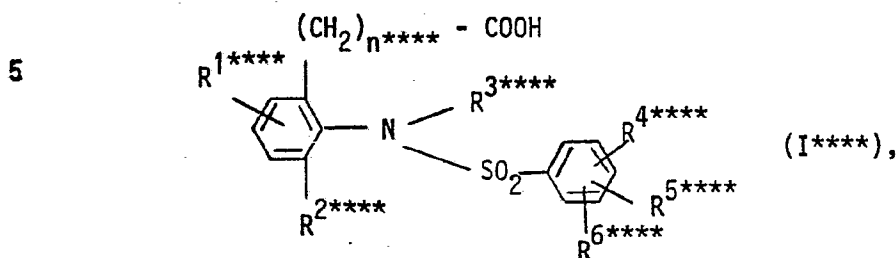
und ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder

35 organischen Basen.

030033/0554

3000519

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel I****



10 worin

n**** 2 oder 3 bedeutet,

R1**** ein Wasserstoffatom, ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,

R2**** ein Wasserstoffatom bedeutet,

15 R3**** eine Methylgruppe bedeutet,

R4**** ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

R5**** ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom bedeutet,

R6**** ein Wasserstoffatom bedeutet,

20 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

Als Beispiele erfindungsgemäßer Verbindungen seien die folgenden Säuren und Salze genannt:

- 25 4-[2-(N-Ethyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-6-methoxyphenyl]-buttersäure,
 4-[5-Brom-2-(N-methyl-4-fluorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure,
 4-[4-Methyl-2-(N-ethyl-2,3,4-trichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure,
 5-[2-(N-Methyl-4-methoxybenzolsulfonamido)-phenyl]-valeriansäure,
 4-[5-Methoxy-2-(N-methyl-4-brombenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure,
 30 3-[5-Methyl-2-(N-ethyl-2,5-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure,
 3-[5-Chlor-2-(N-methyl-4-methoxybenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure,
 5-[2-(N-Ethyl-p-toluolsulfonamido)-phenyl]-valeriansäure,
 6-[5-(Methoxy-2-(N-methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-capronsäure,
 6-[4-Methoxy-2-(N-methyl-2,4,5-trichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-capron-
 35 säure.

030033/0554

3000519

Als erfindungsgemäße Verbindungen, die sich durch interessante Wirkungen auszeichnen, seien genannt:

- 4-[2-(N-Methyl-4-methylbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure,
 - 4-[2-(N-Methyl-2,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure,
 - 5 4-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure,
 - 4-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure,
 - 3-[2-(N-Methyl-4-methylbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure,
 - 3-[2-(N-Methyl-2,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure,
 - 3-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure,
 - 10 3-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure,
- und ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie wirken hypoglycämisch und hemmen die Glukosebildung in der Leber.

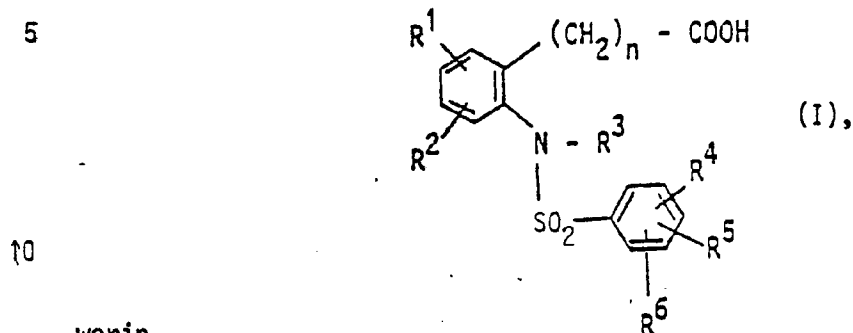
Aufgrund ihrer vorteilhaften Wirksamkeit sind die ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren I, ihre Salze bzw. ihre Ausgestaltungen I*, I**, I*** und I**** zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die auf Störungen des Glucosestoffwechsels beruhen, geeignet. Beispielsweise werden behandelt prädiabetische Zustände zur Verhinderung der Manifestation des Diabetes, manifester Diabetes, z.B. Erwachsenendiabetes, labiler Diabetes von Jugendlichen. Ferner werden die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt zur Prophylaxe von koronaren, cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen, diabetischer Angio- oder Retinopathie.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch eine Methode zur Bekämpfung der angegebenen Krankheiten durch Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen. Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Bekämpfung der angegebenen Krankheiten. Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels gegen die angegebenen Krankheiten.

030033/0554

3000519

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die eine oder mehrere der ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I



15 worin

- n eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet,
 R^1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe, eine
 15 Niederalkoxygruppe, eine Niederalkylmercaptogruppe, eine Trifluor-
 methylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine
 Niederalkoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet,
 R^2 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe oder
 eine Niederalkoxygruppe bedeutet,
 20 R^3 eine Niederalkylgruppe bedeutet,
 R^4 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Nie-
 deralkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Phenylgruppe, eine
 Niederalkylcarbonylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet,
 R^5 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe
 25 bedeutet,
 R^6 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe
 bedeutet,

und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder
 30 organischen Basen enthalten.

35

030033/0554

BAD ORIGINAL

3000519

Ausgestaltungen der Arzneimittel sind solche, die ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido) -phenyl]-alkansäuren der Formel I*, I**, I***, I**** oder ihrer bevorzugten Vertreter und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen enthalten.

5

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel können die neuen Verbindungen als solche oder gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt werden. Enthalten die neuen pharmazeutischen Zubereitungen neben den Wirkstoffen pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischungen 1 bis 95, vorzugsweise 15 bis 85 Gewichtsprozent der Gesamtmischung.

In Obereinstimmung mit der Erfindung können im humanmedizinischen Bereich die Wirkstoffe in beliebiger Form, z.B. systemisch, angewandt werden unter der Voraussetzung, daß die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Blut- oder Gewebsspiegeln an Wirkstoffen gewährleistet ist. Das kann beispielsweise durch orale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einheitsdosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, ein Dragée, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulats, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension sein.

25

Unter "Einheitsdosis" im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält, verstanden, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder Vielfachen einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer dritten oder einer vierten Tagesdosis entspricht. Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel, der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

030033/0554

3000519

Die pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten, wenn sie in Einheitsdosen vorliegen und für die Applikation, z.B. am Menschen bestimmt sind, etwa 10 bis 1000 mg, vorteilhafterweise 50 bis 500 mg und insbesondere 100 bis 300 mg Wirkstoff.

5

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,3 bis etwa 150 vorzugsweise 1,5 bis 75, insbesondere 3 bis 15 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 3 Einzel-

10 gaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 50, vorzugsweise 0,5 bis 25, insbesondere 1 bis 5 mg/kg Körpergewicht.

Bei einer parenteralen Behandlung, z.B. einer intravenösen oder intramuscu-

15 lären Applikation können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen. Bei dieser Therapie werden etwa 1 bis etwa 5 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht appliziert.

Die therapeutische Verabreichung der pharmazeutischen Zubereitung erfolgt

20 bei Dauermedikation im allgemeinen zu festgelegten Zeitpunkten, wie 1 bis 4 mal am Tage, z.B. jeweils nach den Mahlzeiten und/oder am Abend. Bei akuten Anlässen erfolgt die Medikation zu variierendem Zeitpunkt. Unter bestimmten Gegebenheiten kann es erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem Körperge-

25 wicht und dem Alter des zu behandelnden Individuums, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittles sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in
30 anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe nimmt der Fachmann aufgrund seines Fachwissens vor.

35

030033/0554

3000519

Die pharmazeutischen Zubereitungen bestehen in der Regel aus den erfindungsgemäßen Wirkstoffen und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur oralen Anwendung können z.B. Tabletten, Dragées, harte und weiche Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wäßrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Xylit; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Calciumphosphat oder Alginate; Bindemittel, z.B. Stärke, Gelatine oder Akaziengummi; und Gleitmittel, z.B. Aluminium- oder Magnesiumstearat, Talkum oder Silikonöl, enthalten. Sie können zusätzlich mit einem Überzug versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, daß eine verzögerte Auflösung und Resorption des Arzneimittels im Gastrointestinaltrakt und damit z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protrahierung oder eine Retardierung erreicht wird. Gelatinekapseln können den Arzneistoff vermischt mit einem festen Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat oder Kaolin, oder einem öligen Verdünnungsmittel, z.B. Paraffinöl, enthalten.

Wäßrige Suspensionen können Suspendiermittel, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Traganthgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycetanol, Polyoxyethylensorbitolmonooleat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat oder Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Geschmacks-
mittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharin, Natriumcyclamat, enthalten.

Ölige Suspensionen können z.B. Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Ge-

030033/0554

3000519

schmacksmittel und Antioxidantien.

Im Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können die Arzneistoffe in Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendiermitteln, z.B. den
5 obengenannten, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.

Emulsionen können z.B. Paraffinöl neben Emulgiermitteln, wie Akazien-
gummi, Traganthgummi, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat, Polyoxyethylen-
10 sorbitanmonooleat, und Süßungs- und Geschmacksmitteln enthalten.

Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare wäßrige Suspensionen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen, die Dispergier- oder Benetzungsmittel und/oder pharmakologisch verträg-
15 liche Verdünnungsmittel, z.B. Propylen- oder Butylenglycol, enthalten können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der angegebenen Träger- oder Zusatzstoffe auch in mikroverkapselter Form
20 formuliert werden.

Neben den erfindungsgemäßen ω -[2-(N-Niederal kyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren, in denen die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, und/oder ihren Salzen können die pharmazeutischen Zubereitungen weiterhin
25 einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antidiabetika (Sulfonamide, Sulfonylharnstoffe u.a.), z.B. Carbutamid, Tolbutamid, Chlorpropamid, Glibenclamid, Glibornurid, Glisoxepid, Gliquidon, Glymidin oder Hypolipidämika, wie Nikotinsäure sowie deren Derivate und Salze enthalten.

30

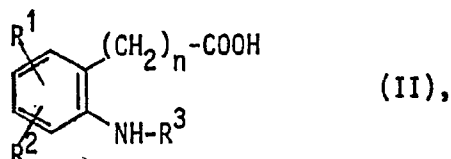
35

030033/0554

3000519

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I bzw. der Ausgestaltungen I*, I**, I***, I**** und ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Basen. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

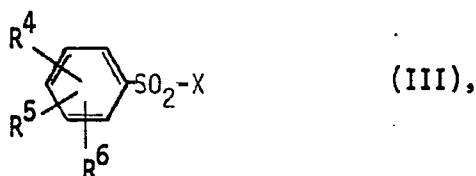
5 a) eine ω -(2-Niederalkylamino-phenyl)-alkansäure der allgemeinen Formel II



10

worin
 n, R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz davon mit einem Sulfonylderivat der allgemeinen Formel III

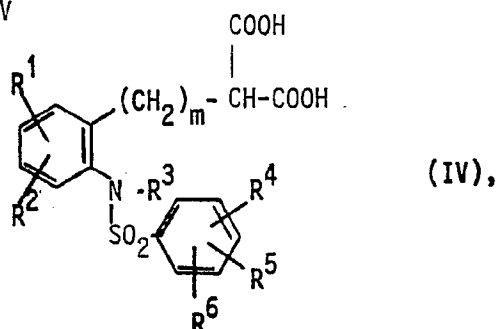
15



20

worin
 X ein Halogenatom bedeutet und R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben, in basischer Lösung acyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Säuren überführt oder

25 b) eine 2-(ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkyl)malonsäure der allgemeinen Formel IV



30

35

worin
 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben und m eine positive ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet, oder ein Salz davon decarboxy-

030033/0554

3000519

tiert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren in ihre Salze oder erhaltende Salze in die freien Säuren überführt.

- 5 Die Acylierung gemäß Verfahrensvariante a) wird nach an sich bekannten Methoden durchgeführt. Sie erfolgt beispielsweise durch Vorlage der wäßrigen basischen Lösung der frisch hergestellten Ausgangsverbindungen II und Zugabe der Sulfonylderivate III. Dies schließt jedoch nicht aus, daß gegebenenfalls noch andere Lösungsmittel oder Lösungsvermittler, wie Ether, 10 z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran oder Diether von Polyolen, z.B. Dioxan oder Diglyme, oder Ketone, z.B. Aceton, oder Amide, z.B. Dimethylformamid, oder gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Cyclohexan, Petrolether, oder weitere aprotische Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid oder Acetonitril, zugesetzt werden. 15 Ferner können die Säuren II, vorzugsweise in Form eines Salzes, auch in nicht wässrigen Lösungsmitteln, z.B. Ethern, Ketonen, Amiden, oder gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffen, suspendiert und in Gegenwart von Basen mit den Sulfonylderivaten III, vorzugsweise den Sulfonylchloriden, zur Reaktion gebracht werden.

- 20 Basische Lösungen werden vorwiegend unter Verwendung von Alkalien, z.B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat hergestellt. Es können dazu jedoch auch die entsprechenden Erdalkalimetallverbindungen, z.B. Calcium- oder Bariumhydroxid, 25 oder organische Basen, wie Tetramethylammoniumhydroxid, eingesetzt werden. Die eingesetzte Base muß geeignet sein, den pH-Wert der Lösung auf 7,2 bis 10, vorzugsweise 8 bis 9, einzustellen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden, sonst ist die Art der eingesetzten Base von geringerer Bedeutung. Obwohl die basischen Lösungen im allgemeinen umgehend der 30 Acylierung zugeführt werden, können sie bei Bedarf, z.B. zur Bereitung von Vorratslösungen, längere Zeit vor der Acylierung aufbereitet werden.

- Die Reaktionszeiten bzw. -temperaturen liegen im Bereich von 0,5 bis 10 Stunden bzw. 20 bis 100°C; wird die Reaktion bei 50 bis 80°C durchge- 35 führt, ist sie im allgemeinen innerhalb 1 bis 2 Stunden abgeschlossen.

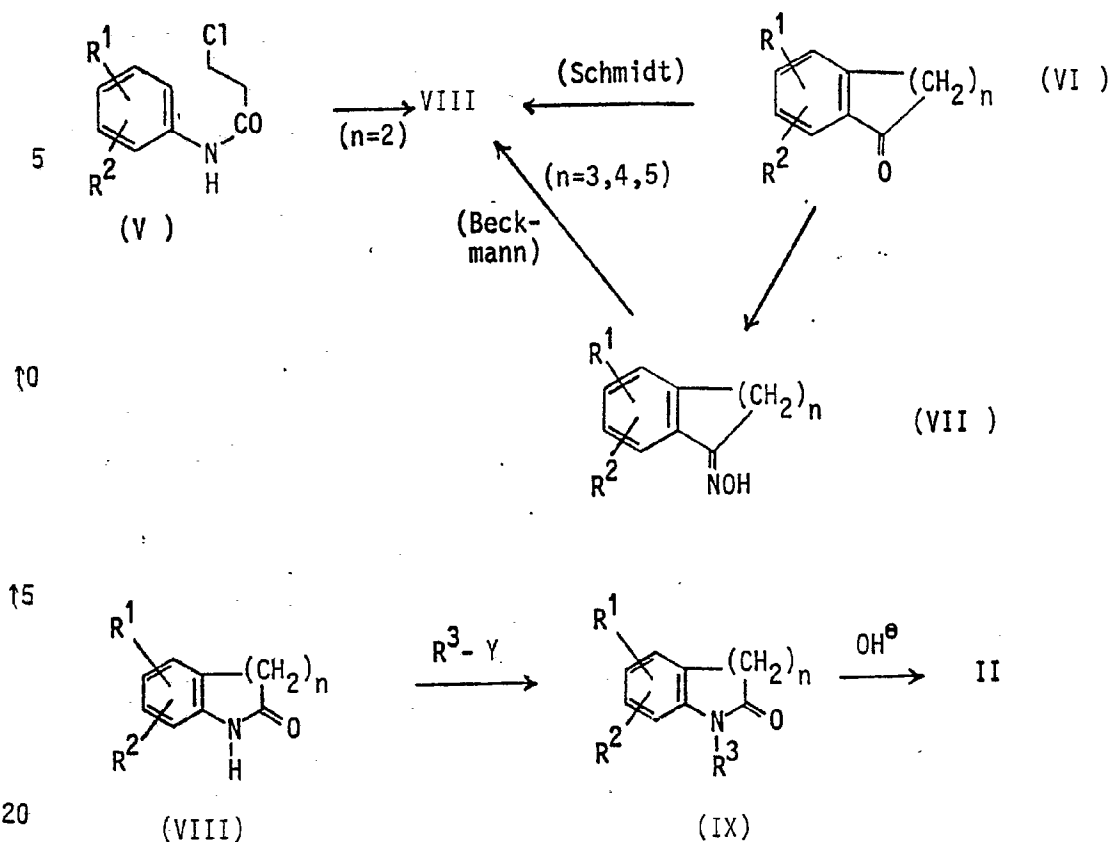
030033/0554

Die Umsetzung gemäß Verfahrensweise b) erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Die Decarboxylierung wird z.B. durch Erhitzen auf Temperaturen von 150 bis 200°C ausgeführt. Neben der freien substituierten Malonsäure können auch ihre Salze, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze eingesetzt werden. Vorzugsweise werden die frisch hergestellten substituierten Malonsäuren oder die Lösungen ihrer Salze ohne weitere Reinigung der Decarboxylierung unterworfen.

Die Überführung der freien Säuren I in die Salze bzw. der Salze in die freien Säuren erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden. Salze können beispielsweise gewonnen werden, indem man freie Säuren der allgemeinen Formel I bzw. der Ausgestaltungen I*, I**, I*** bzw. I**** mit dem stöchiometrischen Äquivalent einer entsprechenden Base umsetzt oder leicht lösliche Salze durch doppelte Umsetzung in schwer lösliche Salze überführt oder beliebige Salze in pharmakologisch verträgliche Salze überführt. Freie Säuren I werden durch Umsetzung der Salze mit Mineralsäuren, z.B. Salzsäure, und Aufarbeitung erhalten.

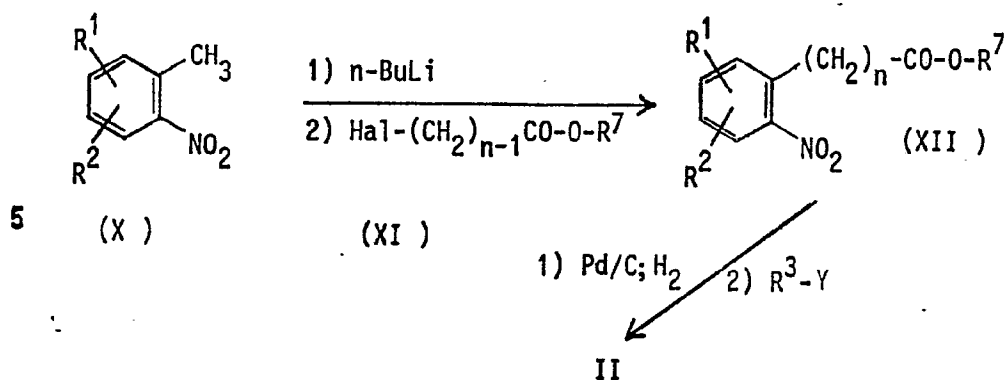
Die für das erfindungsgemäße Verfahren a) einzusetzenden Phenylalkansäuren II werden durch basische Hydrolyse entsprechender N-Niederalkyl-lactame IX in wäßrigen oder nichtwäßrigen Medien gewonnen, die durch Alkylierung der entsprechenden Lactame VIII mit Alkylierungsmitteln R^3-Y zugänglich sind. Die für die Herstellung der Phenylalkansäuren II (worin $n = 2$ ist) benötigten Tetrahydrochinolin-2-one (VIII, $n = 2$) werden durch Friedel-Crafts-Alkylierung von entsprechenden β -Chlorpropionaniliden (V) erhalten. Die für Phenylalkansäuren II (worin $n = 3, 4$ oder 5 ist) benötigten 2-Aza-benzo-[c]-cycloheptanone (VIII, $n = 3$) bzw. -cyclooctanone (VIII, $n = 4$) bzw. -cyclononanone (VIII, $n = 5$) werden durch Ringerweiterung entsprechender Benzo-[b]-cyclohexanone (VI, $n = 3$) bzw. -cycloheptanone (VI, $n = 4$) bzw. -cyclooctanone (VI, $n = 5$) hergestellt, z.B. mit Hilfe der Schmidt-Reaktion (mit Natriumazid) oder durch Beckmann-Umlagerung (der entsprechenden Ketoxime VII). Es ergibt sich folgendes Reaktionsschema:

3000519



Alternativ werden die Phenylalkansäuren II ($n = 3, 4$ oder 5) hergestellt durch Umsetzung von gegebenenfalls substituiertem 2-Nitrotoluol X mit einer Lithiumbase, z.B. n-Butyllithium, anschließende Reaktion mit einem ω -Halogenalkancarbonsäureniederalkylester XI, worin Hal ein Chlor- oder Bromatom und R^7 eine Niederalkylgruppe bedeutet, katalytische Hydrierung des Produktes XII (Umwandlung der Nitro- in eine Aminogruppe) und anschließende Alkylierung nach bekannten Methoden. Bei der Alkylierung wird die Estergruppe verseift, so daß man eine Lösung von II erhält, die unmittelbar weiter verwendet werden kann.

030033/0554



- 10 Die Friedel-Crafts-Alkylierung der β -Chlorpropionanilide V bzw. die Ringerweiterung der Benzocycloalkanone VI zu den Lactamen VIII erfolgen nach bekannten Verfahren. Zur Alkylierung werden die Lactame VIII entweder unter Feuchtigkeitsausschluß in inerten Lösungsmitteln, wie Ethern, Dimethylformamid, Toluol, mit Natriumamid bzw. Natriumhydrid oder mit
- 15 Natronlauge und anschließend mit den üblichen Alkylierungsmitteln R^3-Y , worin R^3 eine Niedrigalkylgruppe und Y eine Fluchtgruppe bedeuten, umgesetzt. Als Alkylierungsmittel seien u.a. genannt Methyljodid, Dimethylsulfat, Diethylsulfat, Ethyljodid, Propylbromid. Die N-Niederalkyllactame IX werden durch kräftiges Erhitzen in basischer Lösung (Temperaturen von
- 20 100° bis 160°C , gegebenenfalls unter Einsatz eines Autoklaven) in die Ausgangsverbindungen II übergeführt. Zweckmäßigerweise werden die Verbindungen II nach Entfernen überschüssigen Lösungsmittels ohne Isolierung mit den Sulfonylderivaten III zu den erfindungsgemäßen Verbindungen weiter umgesetzt, da so unerwünschte Ausbeuteverluste vermieden werden. Ferner können
- 25 die zur Hydrolyse der N-Niederalkyllactame IX eingesetzten basischen Lösungen gleichzeitig zur Neutralisation der bei der Acylierung freiwerdenden Halogenwasserstoffe dienen.

30 Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I und ihrer Salze, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein N-Niederalkyllactam IX in basischer Lösung hydrolysiert und mit einem Sulfonylderivat III acyliert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Säuren oder Salze ineinander überführt.

35 Diese vorteilhafte Ausführung schließt jedoch nicht aus, daß gewünschtenfalls die ω -(2-Niederalkylamino-phenyl)-alkansäuren II nach der Hydrolyse

030033/0554

3000519

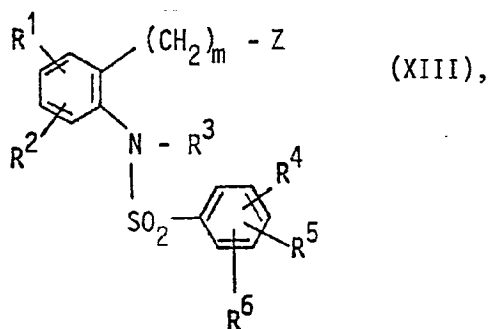
in Form der Salze isoliert werden und in einem gesonderten Schritt acyliert werden, wobei gegebenenfalls andere basische Lösungen eingesetzt werden.

- 5 Zur Herstellung der Verbindungen der Ausgestaltungen I*, I**, I*** bzw. I**** werden entsprechende Ausgangsmaterialien II*, II**, II*** bzw. II****, III*, III**, III*** bzw. III****, IV*, IV**, IV*** bzw. IV****, IX*, IX**, IX*** bzw. IX****, worin die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt.

10

Die für das erfindungsgemäße Verfahren einsetzbaren Sulfonylderivate III sind dem Fachmann bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Unter den Säurehalogeniden III sind die -chloride bevorzugt. Die Ausgangsverbindungen IV für die Verfahrensvariante b) werden
 15 ebenfalls nach bekannten Verfahren erhalten. So werden sie beispielsweise durch Umsetzung von ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkylverbindungen der allgemeinen Formel XIII

20



25

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und m die oben angegebene Bedeutung haben und Z eine Fluchtgruppe bedeutet, mit einem Dialkylmalonat, vorzugsweise einem Diniederalkylmalonat, in Gegenwart basischer Kondensationsmittel und anschließende Verseifung des erhaltenen substituierten Malonesters
 30 gewonnen. Als Fluchtgruppe Z kommen die bei nucleophilen Substitutionen üblichen Fluchtgruppen, wie Halogenatome, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder Alkylsulfonyloxy- oder Benzolsulfonyloxygruppen, z.B. eine Mesyloxy- oder eine p-Tolylsulfonyloxygruppe, in Betracht. Die Reaktion der Verbindungen XIII mit den Dialkylmalonaten erfolgt nach üblichen Malonester-
 35 synthesen (vgl. Fieser und Fieser: Organische Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße [1965]537); so werden beispielsweise die Verbindungen

030033/0554

3000519

XIII in wasserfreien Lösungsmitteln, wie Niederalkanolen (vorzugsweise Ethanol), Amiden, gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffen, Ethern, Dimethylsulfoxid oder mit dem Anion eines Dialkylmalonats umgesetzt. Das Anion des Dialkylmalonats wird vorzugsweise in situ hergestellt, z.B. aus Natriumethylat und Diethylmalonat. Es kann jedoch auch in Form eines vorher hergestellten Alkalimetallsalzes, z.B. als Natriummalonester, eingesetzt werden. Der erhaltene substituierte Malonester wird in üblicher Weise verseift, z.B. mit alkoholischem Kaliumhydroxid. Aus der so erhaltenen Lösung können die substituierte freie Malonsäure oder ihr Salz nach bekannten Methoden erhalten werden. Verseifung und erfindungsgemäße Decarboxylierung werden üblicherweise getrennt ausgeführt. Dies schließt jedoch ihre Durchführung als Eintopfreaktion nicht aus. Die Alkylverbindungen XIII werden aus den entsprechenden Benzoe- oder Essigsäuren oder nach der Verfahrensvariante a) erhaltenen Alkansäuren I nach an sich bekannten Methoden, durch Reduktion der $-COOH$ -Gruppe zur $-CH_2-OH$ -Gruppe und deren anschließende Umwandlung in die $-CH_2-Z$ -Gruppe hergestellt. Die Reduktion der $COOH$ -Gruppe kann beispielsweise mit Natriumhydridoborat in wasserfreien oder wasserhaltigen Lösungsmitteln zwischen 0° und $50^{\circ}C$ vorgenommen werden. Die $Z-CH_2$ -Gruppe ($Z = \text{Halogen}$) erhält man aus der $HO-CH_2$ -Gruppe beispielsweise durch Umsetzung mit Schwefel- oder Phosphorhalogeniden oder Phosgen, jedoch ebenso durch Umsetzung mit Halogenwasserstoffsäuren und deren konzentrierten wäßrigen Lösungen, wobei beliebige inerte Lösungsmittel in Anwendung kommen können. Die Umsetzung der $HO-CH_2$ -Gruppe in die $Z-CH_2$ -Gruppe, in der Z eine Sulfonyloxygruppe darstellt, erfolgt durch Reaktion mit Alkansulfonyl- oder Benzolsulfonylhalogeniden, z.B. Mesylchlorid oder p-Toluolsulfonylbromid, nach üblichen Verfahren, bevorzugt in aprotischen Lösungsmitteln, wie Toluol, in Gegenwart eines Protonenacceptors.

Die folgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung der Erfindung. Die Angabe der Temperaturen erfolgt in $^{\circ}C$, Fp. bedeutet Schmelzpunkt, Kp. Siedepunkt (bei ... Torr).

030033/0554

BeispieleBeispiel 1

5 4-[2-(N-Methyl-4-methylbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure
 $R^3 = R^4 = -CH_3$, $R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = -H$, $n = 3$

- 10 a) 4,5 g 2-Aza-2-methyl-benzo[c]-cycloheptanon und 6,4 g Kaliumhydroxid werden in 15 ml Ethylenglycolmonoethylether gelöst und in einem Glasautoklaven 6 Stunden auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen wird die Mischung mit 250 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 8,5 gebracht und mit 10 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Nach Zugabe von 4,8 g
- 15 p-Toluolsulfonylchlorid wird die Mischung unter Rühren 2 Stunden auf 90-100° erhitzt. Anschließendes Ansäuern, Extrahieren mit Methylenchlorid, Waschen der organischen Phase, Trocknen und Einengen ergibt 7 g zähes Öl, das aus Essigsäureethylester/Petrolether kristallisiert wird zu 6,5 g 4-[2-(N-Methyl-4-methylbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure, Fp. 115-116°.
- 20 b) 30,0 g α-Tetralonoxim werden in 100 ml Pyridin gelöst und unter Eiskühlung langsam mit 100 ml Phosphoroxidchlorid in 250 ml Pyridin versetzt. Es wird 2 Stunden bei 0° gerührt, dann wird die Lösung mit 300 ml Chloroform verdünnt. Das Gemisch wird vorsichtig auf 1 kg Eis
- 25 und 400 ml konzentrierte Salzsäure gegossen (heftige Reaktion!). Nach Rühren bis zur Beendigung der Reaktion wird die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit 3mal 300 ml Chloroform extrahiert; die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 17,4 g (59 % d.Th.)
- 30 2-Aza-benzo[c]-cycloheptanon (Fp. 141-142°).

Dieses wird in 200 ml Dimethylformamid/Toluol (1:1) gelöst; nach Zugabe von 3,6 g Natriumhydrid (80 % in Paraffinöl) wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, danach werden 8,4 g Dimethylsulfat zugegeben und 1

35 Stunde auf 50° erwärmt. Nach Abkühlen wird die Mischung mit 800 ml Wasser

030033/0554

3000519

und 30 ml 2 N Natronlauge versetzt, 10 Minuten gerührt und dann mit 2 N Salzsäure angesäuert. Extraktion mit Essigsäureethylester (4mal 300 ml), Trocknen und Einengen ergibt einen festen Rückstand, der aus Essigsäureethylester/Petrolether (1:1) umkristallisiert wird und 17,1 g 2-Aza-2-methyl-benzo[c]-cycloheptanon (Ausbeute 90 % d.Th.) als zähes Öl ergibt.

Beispiel 2

10 4-[2-(N-Methyl-2,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure
 $R^3 = -CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 3$

Analog zu Beispiel 1 werden 4,5 g 2-Aza-2-methyl-benzo[c]-cycloheptanon mit Kaliumhydroxid hydrolysiert und anschließend in gepufferter Lösung mit 6,1 g 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation erhält man 3,1 g der Titelverbindung, Fp. 113-114°.

15

Beispiel 3

4-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure
 $R^3 = -CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 3$

4,5 g 2-Aza-2-methyl-benzo[c]-cycloheptanon werden in 100 ml 6 N-Natronlauge 60 Stunden am Rückfluß erhitzt; nach Abkühlen wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether gewaschen. Die wäßrige Lösung wird mit 2 N-Salzsäure auf pH 8,5 eingestellt und auf 50° erwärmt. Nach Zugabe von 6,1 g 3,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid wird durch Zutropfen von 1 N-Natronlauge (ca. 1 Stunde) und Rühren der pH zwischen 8 und 9 gehalten. Es wird noch 20 Minuten auf 80° erhitzt und danach wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Man erhält 3,6 g 4-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure, Fp. 127-129°.

30

35

Q30033/0554

3000519

Beispiel 44-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure $R^3 = -CH_3, R^4 = -Cl, R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = -H, n = 3$

- Analog zu Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 4-Chlorbenzolsulfonyl-
5 chlorid, erhält man nach Aufarbeiten und Umkristallisation aus Essigsäure-
ethylester/Petrolether 4,9 g 4-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-
phenyl]-buttersäure, Fp. 133-135⁰ (Ausbeute 53 % d.Th.).

Beispiel 510 3-[2-(N-Methyl-4-methylbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure $R^3 = R^4 = -CH_3, R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = -H, n = 2$

- a) Eine gemäß b) frisch hergestellte wäßrig-basische Lösung von 3-[2-(N-
Methylamino)-phenyl]-propionsäure wird mit 2 N Salzsäure auf pH 8,5
eingestellt. Nach Zugabe von 12,2 g 4-p-Toluolsulfonylchlorid und 25 g
15 Natriumhydrogencarbonat wird 2 Stunden auf 90⁰ erhitzt. Aufarbeitung
analog Beispiel 1 ergibt 14 g der Titelverbindung, Fp. 125-126⁰.
- b) 10,4 g N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on werden mit 12,2 g Kalium-
hydroxid in 45 ml Ethylenglykolmonoethylether 3,5 Stunden auf Rückfluß
20 erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 400 ml Wasser verdünnt und zweimal
mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte werden
verworfen. Die frisch bereitete Lösung wird ohne weitere Aufarbeitung
unter a) eingesetzt.

25 Beispiel 63-[2-(N-Methyl-2,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure $R^3 = -CH_3, R^4 = R^5 = -Cl, R^1 = R^2 = R^6 = -H, n = 2$

- Analog Beispiel 5, jedoch unter Verwendung von 2,4-Dichlorbenzolsulfonyl-
chlorid, erhält man 3-[2-(N-Methyl-2,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-
30 propionsäure, Fp. 158-160⁰ (Ausbeute 26 % d.Th.).

030033/0554

3000519

Beispiel 73-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure $R^3 = -CH_3, R^4 = R^5 = -Cl, R^1 = R^2 = R^6 = -H, n = 2$

5 Analog zu Beispiel 5, jedoch unter Verwendung von 3,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid, erhält man 10,4 g 3-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure, Fp. 181-182° (Ausbeute 45 % d.Th.).

Beispiel 83-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure

10 $R^3 = -CH_3, R^4 = -Cl, R^1 = R^2 = R^5 = R^6 = -H, n = 2$

Analog zu Beispiel 5, jedoch unter Verwendung von 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid, erhält man 10,6 g der Titelverbindung, Fp. 147-149°.

Beispiel 9

15 4-[5-Methoxy-2-(N-methyl-4-brombenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure

 $R^1 = -OCH_3, R^3 = -CH_3, R^4 = -Br, R^2 = R^5 = R^6 = -H, n = 3$

a) Zu der gemäß b) erhaltenen wäßrig-basischen Lösung gibt man 8,3 g 4-Brombenzolsulfonylchlorid und erhitzt 2 Stunden auf 200°. Aufarbeitung analog Beispiel 1 führt zu 6,9 g der Titelverbindung (zähes Öl).

20

b) Schmidt-Reaktion: 4 g Natriumazid werden portionsweise zu 8,3 g 7-Methoxy-1-tetralon in 35 ml Eisessig zugegeben. Anschließend tropft man 17 ml konzentrierte Schwefelsäure zu, ohne daß die Temperatur 40° übersteigt; dann wird auf Eis gegossen und mit 2 N Natronlauge neutralisiert. Die sich abscheidende Kristallmasse wird abgetrennt und aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 6,4 g 8-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-1-benzazepin-2-on (Fp. 137-138°).

25

Methylierung: Das durch Schmidt-Reaktion erhaltene Benzazepinon wird analog Beispiel 1 b) mit Natriumhydrid und Dimethylsulfat N-methyliert.

30

Nach Aufarbeitung ergeben sich 6,8 g 8-Methoxy-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-1-benzazepin-2-on.

Hydrolyse: Das durch N-Methylierung erhaltene Methylbenzazepinon wird gemäß Beispiel 1 b) mit überschüssigem Kaliumhydroxid in Ethylenglykolmonoethylether hydrolysiert, aufgearbeitet und als wäßrig-basische Lösung (pH 8,5) in a) eingesetzt.

35

030033/0554

3000519

Beispiel 103-[5-Chlor-2-(N-methyl-2,5-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propion-
säure $R^1 = R^4 = R^5 = -Cl, R^3 = -CH_3, R^2 = R^6 = -H, n = 2$

- 5 a) 10,2 g 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on werden analog zu
Beispiel 1 a) hydrolysiert und bei pH 8,5 nach Zugabe von Natrium-
hydrogencarbonat mit 11,4 g 2,5-Dichlorbenzolsulfonylchlorid behandelt.
Nach Aufarbeitung erhält man 4,5 g der Titelverbindung, die während
4 Wochen nicht kristallisiert werden kann.

10

- b) 17,6 g 3-Chlorpropion-4-chloranilid werden zusammen mit 32,4 g Alumi-
niumchlorid 3 Stunden auf 110° erhitzt. Die noch heiße Flüssigkeit
wird mit 600 ml Eiswasser verrührt. Nach Versetzen mit 20 ml 2 N
Salzsäure wird dreimal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert.
15 Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat, Einengen und Um-
kristallisieren aus Essigsäureethylester/Petrolether (1:1) ergibt
10,2 g 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on (Ausbeute 70 % d.Th.),
Fp. 165-167°.

20

Beispiel 113-[5-Methyl-2-(N-ethyl-4-fluorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure $R^1 = -CH_3, R^3 = -CH_2-CH_3, R^4 = -F, R^2 = R^5 = R^6 = -H, n = 2$

- a) Analog zu Beispiel 1 a) hydrolysiert man 9,4 g 1-Ethyl-6-methyl-1,2,3,4-
tetrahydrochinolin-2-on mit Kaliumhydroxid in einem Autoklaven bei
25 150°. Nach Entfernen neutraler Bestandteile und Einstellen des pH auf
8,5 wird mit 4-Fluorbenzolsulfonylchlorid acyliert. Nach Aufarbeitung
erhält man die Titelverbindung als erstarrtes Öl.

30

- b) Zu 9,6 g 6-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on in 150 ml Methylen-
chlorid gibt man unter Rühren 1,4 g Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA)
und eine Lösung von 12 g Natronlauge in 12 ml Wasser. Nach 20 Minuten
werden 23,2 g Diethylsulfat langsam dazugetropft; man läßt 20 Stunden
rühren, davon die letzten 4 Stunden unter Rückfluß. Durch Zugabe von
100 ml 4 n Natronlauge wird überschüssiges Diethylsulfat zersetzt.

35

Darauf wird angesäuert und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert.

030033/0554

3000519

Nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phase wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid). Man erhält 9,4 g 1-Ethyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-on als Öl (83 % d.Th.).

5

Beispiel 12

4-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = R^5 = -Cl$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 3$

- 10 a) 12,5 g 2-{2-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-ethyl}-malonsäure werden 2,5 Stunden auf 170° erhitzt, wobei Kohlendioxid abgespalten wird. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt und ergibt nach Umkristallisation aus Essigsäureethylester/Petrolether (1:1) 4,8 g (42 % d.Th.) der Titelverbindung, Fp. 127-129°.
- 15 b) 40,7 g 2-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-essigsäure werden mit 35 g Oxalylchlorid in Toluol 2 Stunden gerührt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Dioxan aufgenommen und zu 4,2 g Natriumborhydrid in 100 ml Dioxan getropft. Danach wird 5 Stunden auf 100° erhitzt und anschließend im Eisbad
- 20 2 N Salzsäure bis zum Abklingen der Gasentwicklung zugegeben. Extraktive Aufarbeitung mit Diethylether ergibt 34,6 g 2-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-ethanol als Öl, das ohne Reinigung in 200 ml Toluol mit 80 g Pyridin und 35,5 g Tosylchlorid zum 2-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-ethyltosylat umgesetzt
- 25 wird (20 Stunden Rühren bei 50°); die Ausbeute nach chromatographischer Reinigung an Silicagel mit Methylenchlorid beträgt 16,4 g (31 % d.Th.). Dieses Tosylat wird in 160 ml Ethanol zu einer Lösung von 1,5 g Natrium in 120 ml Ethanol und 12 g Diethylmalonat getropft; anschließend wird 24 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung durch Extraktion mit
- 30 Methylenchlorid und chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Chloroform ergeben 14,5 g Diethyl-2-{2-[2-N-methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-ethyl}-malonat (89 % d.Th.) als Öl. 14,2 g des Öls werden in 150 ml Toluol gelöst und mit 1,9 g Kaliumhydroxid in 40 ml Methanol versetzt. Nach 4 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird
- 35 die 2-{2-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-ethyl}-malonsäure durch Ansäuern und durch Extraktion mit Chloroform als Öl isoliert.

030033/0554

3000519

Beispiel 13

5-[2-(N-Methyl-2-chlor-5-trifluormethylbenzolsulfonamido)-phenyl]-
valeriansäure

$R^3 = -CH_3$, $R^4 = -Cl$, $R^5 = -CF_3$, $R^1 = R^2 = R^6 = -H$, $n = 4$

- 5 a) Die nach b) erhaltene Lösung wird analog Beispiel 1 a) mit 14,5 g
2-Chlor-5-trifluormethylbenzolsulfonylchlorid umgesetzt, wobei
die Einhaltung eines schwach basischen Milieus durch einen Überschuß
an Natriumhydrogencarbonat gewährleistet wird. Nach Aufarbeitung
resultieren 13,2 g der Titelverbindung (60 % d.Th.).

10

- b) Analog Beispiel 9 b) werden 11,5 g Benzo-[b]-suberon nach Schmidt
zum Lactam ringerweitert und anschließend am Stickstoff methyliert;
man erhält 8,5 g 2-Aza-2-methylbenzo[c]-cyclooctanon als Öl (Gesamt-
ausbeute 73 % d.Th.). Dieses wird in Ethylenglykolmonoethylether mit
15 Natriumhydroxid zu 5-(2-N-Methylaminophenyl)-valeriansäure hydroly-
siert; die wäßrig-basische Lösung wird in a) eingesetzt.

Beispiel 14

- Ampullen mit 600 mg 3-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-
20 propionsäure, Chargengröße 250 kg, werden wie folgt hergestellt:
Es werden 25 kg 1,2-Propylenglykol und 150 kg aqua bidestillata vorge-
legt, 15 kg 3-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propion-
säure zugegeben und anschließend langsam, unter Rühren, ca. 12 kg Natron-
lauge (10 Gew.-% NaOH) zugegeben. Wenn sich alles gelöst hat, wird mit
25 verdünnter Salzsäure der pH auf 7,5 - 8,0 eingestellt. 0,0625 kg Natrium-
pyrosulfit werden zugegeben, und die Mischung wird gerührt, bis sich
alles gelöst hat. Mit aqua bidestillata wird auf 250 kg aufgefüllt. Die
Lösung wird in 10 ml-Ampullen abgefüllt und bei 120° 30 Minuten im Auto-
klaven sterilisiert.

Beispiel 15

- Ampullen mit 600 mg 4-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-
buttersäure, Chargengröße 250 kg, werden wie folgt hergestellt:
50 kg 1,2-Propylenglykol und 150 kg aqua bidestillata werden vorgelegt.
Dann werden unter Rühren 15 kg 4-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-
35 phenyl]-buttersäure zugegeben. Anschließend werden ca. 12 kg 10-%ige
Natronlauge hinzugegeben, und dann wird die Lösung mit verdünnter Salz-

030033/0554

3000519

säure auf einen pH von 8,0 eingestellt. Mit aqua bidestillata wird auf 250 kg ergänzt. Die Lösung wird in 10 ml-Ampullen abgefüllt und 30 Minuten bei 120⁰ im Autoklaven sterilisiert.

5 Beispiel 16

Tabletten mit 50 mg 3-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure werden wie folgt hergestellt:

25 kg 3-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure, 25 kg Xylit und 26 kg Calciumphosphat werden mit 2,5 kg Polyvinylpyrrolidon (MG~25 000; MG = Molekulargewicht) in ungefähr 6 l Wasser granuliert. Das Granulat wird durch ein Sieb von 1,25 mm Maschenweite gesiebt und nach dem Trocknen werden 8 kg Carboxymethylcellulose, 2,5 kg Talkum und 1 kg Magnesiumstearat zugegeben. Man verpreßt das trockene Granulat zu Tabletten von 8 mm Durchmesser, 250 mg Gewicht und einer Härte von 5 - 6 kg.

Beispiel 17

Tabletten mit 100 mg 4-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure werden wie folgt hergestellt:

40 kg 4-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure, 24 kg Xylit und 16 kg Calciumphosphat werden mit 4 kg Polyvinylpyrrolidon (MG~25 000) in ungefähr 5,5 l Wasser granuliert und durch ein Sieb von 1,25 mm Maschenweite gepreßt. Nach dem Trocknen werden 10 kg Carboxymethylcellulose, 4 kg Talkum und 2 kg Magnesiumstearat zugegeben. Auf einer Exzentermaschine wird das Granulat zu Tablatten von 9 mm Durchmesser, 250 mg Gewicht und einer Härte von 4 - 5 kg verpreßt.

Beispiel 18

Tabletten mit 300 mg 3-[2-(N-Methyl-2,4-dichlor-benzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure werden wie folgt hergestellt:

60 kg 3-[2-(N-Methyl-2,4-dichlor-benzolsulfonamido)-phenyl]-propionsäure, 12 kg Xylit und 8 kg Calciumphosphat werden mit 4 kg Polyvinylpyrrolidon (MG~25 000) in ungefähr 6 l Wasser granuliert und durch ein Sieb von 1,25 mm Maschenweite gepreßt. Nach dem Trocknen werden 10 kg Carboxymethylcellulose, 4 kg Talkum und 2 kg Magnesiumstearat zugegeben. Auf

030033/0554

3000519

einem Rundläufer wird das Granulat zu Tabletten von 11 mm Durchmesser, 500 mg Gewicht und einer Härte von 6 - 7 kg verpreßt.

Beispiel 19

5 10 000 Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von 50 mg 4-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure werden aus folgenden Bestandteilen hergestellt:

500 g 4-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure,
495 mikrokristalline Cellulose und 5 g amorphe Kieselsäure werden gut
10 gemischt und in Hartgelatine kapseln Größe 4 abgefüllt.

Beispiel 20

10 000 Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von 50 mg 4-[2-(N-Methyl-2,4-dichlor-benzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure werden aus folgenden
15 Bestandteilen hergestellt:

500 g 4-[2-(N-Methyl-2,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]-buttersäure,
495 g mikrokristalline Cellulose und 5 g amorphe Kieselsäure werden gut
gemischt und in Hartgelatine kapseln Größe 4 abgefüllt.

20

25

30

35

030033/0554

PHARMAKOLOGIE

- Die erfindungsgemäßen ω -[2-(N-Niederal kyl-sulfonamido)-phenyl]-alkan-säuren hemmen die Glucosebildung in der Leber und senken den Blutglukose-spiegel, wobei sie sich in ihrer chemischen Struktur und ihrer Wirkungs-weise grundlegend von pankreaswirksamen, betacytotropen Substanzen (z.B. 5 Sulfonylharnstoffen) durch ihre extrapankreatische, insbesondere hepa-tische Wirkung unterscheiden und extrapankreatisch wirkenden Handelsprä-paraten (z.B. Buformin und Phenformin) überlegen erweisen.

- In der anschließenden Tabelle werden die untersuchten Verbindungen durch 10 eine laufende Nummer gekennzeichnet, die wie folgt zuzuordnen ist:

Lfd. Nr.	Name der Verbindung
1	Buformin
15 2	Phenformin
3	4-[2-(N-Methyl-4-methylbenzolsulfonamido)-phenyl]- buttersäure
4	4-[2-(N-Methyl-2,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]- buttersäure
20 5	4-[2-(N-Methyl-3,4-dichlorbenzolsulfonamido)-phenyl]- buttersäure
6	4-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonamido)-phenyl]- buttersäure

25

- In Tabelle I werden Untersuchungen des Einflusses von Vertretern der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Glucosebildung der isoliert perfun-dierten Rattenleber wiedergegeben. In Spalte A wird die durch Substanzzu-gabe (0,20 mmol/l) zum Perfusionsmedium der isoliert perfundierten Ratten-leber maximal erreichbare Hemmung der Glucosebildung aus Lactat/Pyruvat an-gegeben. Die Werte in Spalte B (ID₅₀ in mmol/l) stellen die aus der Dosis-Wirkungs-Kurve graphisch ermittelten Substanzkonzentrationen im Perfusat dar, die eine 50 %ige Hemmung der Glucosebildung in der Leber bewirken.

35

030033/0554

Tabelle I

Verbindung Nr.	Glucosebildung (Leber, in vitro) Hemmung (in %) ID ₅₀ (mmol/l)	
	A	B
1	1	-
2	2	-
3	84	0,055
4	93	0,035
5	100	0,021
6	94	0,025

Spalte A = Maximale Hemmung (in %) der Glucosebildung aus Lactat/Pyruvat an der isoliert perfundierten Rattenleber durch 0,20 mmol/l Substanz im Perfusionsmedium.

Spalte B = Konzentration, die eine 50 %ige Hemmung der Glucosebildung aus Lactat und Pyruvat bewirkt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich gegenüber den Vergleichsverbindungen durch eine wesentlich stärkere Hemmung der Glucosebildung aus Lactat und Pyruvat in der Leber aus. Während Buformin und Phenformin keine Hemmung bewirken, lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen Hemmeffekte bis zu ca. 100 % erzielen.

030033/0554

Die Hemmung der Glucosebildung an der isoliert perfundierten Rattenleber wurde nach folgender Methode untersucht:

Zur Verwendung kommen junge männliche Sprague-Dawley-Ratten (160-200 g).

- 5 Den Tieren wird 20 bis 22 Stunden vor der Operation das Futter entzogen. Wasseraufnahme erfolgt ad libitum. Operation und Perfusion der Leber erfolgen nach der Technik von R.Scholz et al, [Eur.J.Biochem. 38(1973)64-72]. Als Perfusionsflüssigkeit wird Krebs-Henseleit-Bicarbonat-Puffer (pH 7,4), der mit einer Sauerstoff/Kohlendioxid-Mischung
10 (95/5) gesättigt ist und 1,6 mmol/l L-Lactate und 0,2 mmol/l Pyruvat enthält, verwandt. Die Perfusionsflüssigkeit wird über eine in die Pfortader eingeführte Kanüle in die Leber gepumpt. Die austretende Perfusionsflüssigkeit wird über eine in die Vena cava eingeführte Kanüle gesammelt und dann an einer Sauerstoffelektrode vorbeigeleitet. Die Le-
15 ber wird ca. 2 Stunden perfundiert. Die Testverbindungen werden von der 32. bis 80. Minute der Perfusion in steigender Konzentration (0,02, 0,06, 0,20 mmol/l) infundiert.

- 20 Proben der Austrittsperfusionsflüssigkeit werden in Einminutenintervallen gesammelt und auf Glucose, Lactat und Pyruvat nach enzymatischen Standardmethoden analysiert. Der Sauerstoffgehalt wird kontinuierlich mittels einer Platin-Elektrode bestimmt. Die in Tabelle I angegebenen Hemmkonstanten (ID_{50}) beziehen sich auf den vor und nach Zugabe der Verbindungen vorliegenden Zustand, wobei die durch Lactat und Pyruvat
25 allein bedingte Glucosebildung gleich 100 % gesetzt wurde.

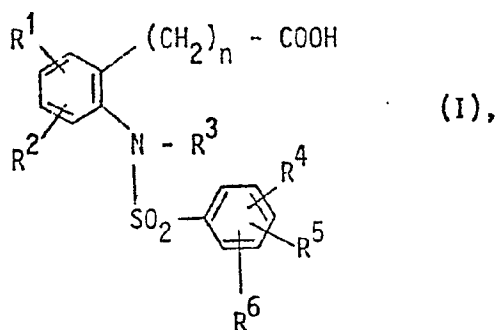
30

35

030033/0554

Zusammenfassung

ω -[2-(N-Niederalkyl-sulfonamido)-phenyl]-alkansäuren der allgemeinen Formel I



15 worin n eine positive ganze Zahl von 2 bis 5 bedeutet, R^1 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Niederalkylmercaptogruppe, eine Trifluormethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Niederalkoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet, R^2 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe bedeutet, R^3 eine Niederalkylgruppe bedeutet, R^4 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, eine Phenylgruppe, eine Niederalkylcarbonylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe bedeutet, R^5 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Niederalkylgruppe bedeutet, R^6 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, oder eine Niederalkylgruppe bedeutet, und ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen sind neue Verbindungen. Sie wirken hypoglykämisch und hemmen die Glucosebildung in der Leber. Verfahren zu ihrer Herstellung werden angegeben.

030033/0554